



特 許 願

昭和48年11月13日

①日本国特許庁

## 公開特許公報

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

ピリジン誘導体の製法

2. 発明者

オオサカシタカンヌミシヨクコトシヨウ

大阪府大阪市東住吉区鶴見町1の102

前 田 景 三

(ほか1名)

3. 特許出願人 郵便番号 541

大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

(192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区蔵洲上2丁目4番地

塩野義製薬株式会社特許部(電話06-458-3861)

井 澤 士 (6703) 堀 崎 光 晴

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書

1通

(2) 要 任 状

1通

(3) 願 書 副 本

1通

## 明 細 書

1. 発明の名称

ピリジン誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、 $X_1$ および $X_2$ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、 $W$ はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 $Z$ は加水分解により $CHRCOOH$ (但し $R$ は水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。)で示される化合物またはその $N$ -オキシドを

一般式



(式中、 $A$ は酸素または硫黄を表わし、 $Y_1$ 、 $Y_2$

①特開昭 50-77375

③公開日 昭50.(1975) 6.24

②特願昭 48-128453

②出願日 昭48.(1973) 11.15

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44

7043 44

⑤日本分類

16 E431

30 B4

⑤Int. Cl?

C07D213/62

C07D213/89

C07D215/20

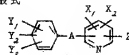
C07D215/36H

A61K 31/44

A61K 31/47

および $Y_2$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。)で示される化合物を反応させて

一般式



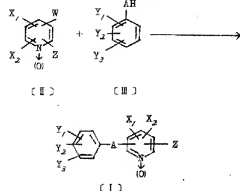
(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $A$ および $Z$ は前記と同意義を表わす。)で示される化合物またはその $N$ -オキシドを得るあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

本発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

固体として有用なビリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンビリジン誘導体またはそのN-オキシドにフェニール化合物またはチオフェニール化合物を反応させてフェニルビリジン誘導体またはチオフェニルビリジン誘導体あるいはそれらのN-オキシドを得る点にあり、下記的一般式によつて示される。



(式中、 $X_1$  および  $X_2$  はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは

たはそれらのN-オキシド(I)を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ビリジン誘導体またはそのN-オキシド(II)は加水分解によりカルボキシルメチル基または $\alpha$ -アルキルカルボキシメチル基となる基(例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど)を有しており、かつ同一または異なる1~2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)で置換されているもよいし、さらにそのビリジン環はベンゼン環のような芳香環または $\alpha$ -ロベンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合しているもよい。反応させるフェニル化合物(III)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど)、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

芳香環を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解により $\text{CHCOOH}$ (但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わし、Aは酸基または硫黄を表わし、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。]

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシルメチル基または $\alpha$ -アルキルカルボキシルメチル基となる基を有しており、かつハロゲン(例えば、臭素、塩素など)で置換されているかまたは2位もしくは4位にニトロ基を有するビリジン誘導体またはそのN-オキシド(II)にフェニル化合物(III)、すなわちフェニール類またはチオフェニール類を反応させてフェニルビリジン誘導体もしくはチオフェニルビリジン誘導体ま

たはそれらのN-オキシド(I)を得ることを目的とする。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にビリジン誘導体またはそのN-オキシド(II)にフェニル化合物(III)を縮合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ビリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど)中、窒素ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェニール類が反

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進すること、また液状の原料化合物の場合には反応触媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのN-オキシド〔1〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を断続して行われればよく、水またはその他の含水溶液中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてN-オキシドを使用しながら、N-オキシドを目的化合物とし、ない場合には各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。かくして得られたピリジン誘導体またはそのN-オキシドはさらに分離、精製または製剤化の

必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することが可能である。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのN-オキシド〔1〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するとき、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての経経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

#### 実施例1

エチル2-(6-クロロ-3-ピリジル)プロピオネート/0.7g、フェノール5.2g、炭酸カリウム粉末0.9g、および酸化第二銅1.3gをピリジン10mlに加え、油浴中155℃で1.5時

間反応させる。冷却後、ハイフロスーパーセル/脱色炭を用いて過濾し、残渣をベンゼンで洗滌、洗液と母液を合する。溶液を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗滌後乾燥し溶液を留去する。残渣1.1gはシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン(1/1)〜ベンゼン溶出部より油状のエチル2-(6-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオネート2.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液2.3mlとエタノール2.3mlの混液に溶解し室温で3時間かきまぜた後溶液を留去する。残渣に水を加えて溶解した後塩酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭で処理後塩酸でpH4としエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶液を留去する。2-(6-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸6.4gを得る。ヘキサン/エーテルより再結晶するとmp22〜23℃を示す。

#### 実施例2

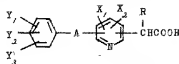
フェノール10gおよび無水ジメチルホルムアミド10mlの混液に氷冷下5.3%水素化ナトリウム0.6gを加えかきまぜる。水素化ナトリウムが溶解後エチル2-(4-ニトロ-3-ピリジル)プロピオネートN-オキシド2.4gを加え90〜95℃で1時間かきまぜ、次いで溶液を留去する。残渣に氷を加えた後塩析し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶液を留去し残渣2.2gをメタノールに溶解し、フエニツゲル1mlに2.5時間接触還元した後溶液を留去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチル2-(6-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオネート1.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液5mlおよびエタノール5mlの混液に溶解し、室温で3時間かきまぜた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性としした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭処理後塩酸でpH4とし析出する結晶

を回収する。ニードルより再結晶し45～  
46℃の2-(4-フェノキシ-3-ピリジル)  
プロピオン酸を得る。

実施例3079

実施例ノと同様に反応処理下記化合物を得る。



(以下余白)

実施例 点	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	A	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R	融点 の位置	φ(°C)
3	H	H	H	2-0	H	H	H	93-94d	H
4	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	122-123d	H
5	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	117-120d	Me
6	H	H	H	2-0	H	H	H	98-99d	Me
7	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	123-124d	H
8	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	123-124d	H
9	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	1023-1025d	Me
10	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	86-87d	Me
11	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	110-111	Me
12	H	H	H	2-0	H	H	H	94-95	Me
13	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	114-115	Me
14	H	H	H	6-0	H	H	H	85-86	Me
15	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	80-81d	Me
16	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-5	H	H	H	64-65	Me
17	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	125-126d	Me
18	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	101-102d	Me
19	H	H	H	6-8	H	H	H	1145-115	Me
20	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	92-99	Me
21	H	H	H	2-8	H	H	H	160-161	Me
22	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	122	Me
23	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	92-93	Et
24	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	116-117	H
25	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	106-107	Me
26	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	103-106d	Me
27	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	236	Et
28	φ-COCH <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	154-156d	Me
29	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-8	H	H	H	154-157	Me
30	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-8	H	H	H	150	Me
31	φ-COCH <sub>3</sub>	H	H	3-0	H	H	H	187-189	Me
32	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	122-123	Me
33	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	2-0	H	H	H	122-123	Me
34	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	125	Me
35	φ-CF <sub>3</sub>	H	H	6-0	H	H	H	205	Me

変換例 点	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$-A-$	$X_1$	$X_2$	H -CHOH R の位置	H の位置
69	$\Delta 3-(CH_3)_2-$	H	6-0	H	H	3	Me	Ca 165~166d
70	$\Delta 3$ -ペンノ	H	6-0	H	H	3	Me	1205~1215
71	$\Delta 3$ -ペンノ	H	6-0	H	H	3	Me	13~132
72	H	H	H	6-0	4-Me	3	Me	144~145
73	H	H	H	2-0	1,6-ペンノ	4	Me	Ca 216~217
74	H	H	H	6-0	4,5-ペンノ	3	Me	122~123
75	H	H	H	6-0	4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	Me	15~152
76	$\Delta 4-(CH_3)_2-$	H	6-0	H	H	3	Me	122.5~123.5
77	$\Delta 4$ -Me	H	6-0	H	H	3	Me	67.5~72.5
78	H	H	H	6-0	2-Me	3	Me	Ca 214
79	H	H	H	6-0	H	3	H	83.5~85

炭素: 4-NEOCONT 炭素: 4-NEOCON

上記表中で用いられる符号は下記の意味を表す。

Me: メチル基  
Et: エチル基  
iso-炭: イソブチル基  
Ac: アセチル基  
An: アニリン基  
Or: カルボキシ基  
Al: アルミニウム複合体  
d: 分解品  
(以下余白)

変換例 点	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$-A-$	$X_1$	$X_2$	H -CHOH R の位置	H の位置
36	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 115~116d
37	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 132~133d
38	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 142~143d
39	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 136~137d
40	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 206~207d
41	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 119~120
42	$\Delta 4$ -ペンノ	H	2-0	H	H	4	Me	138~139d
43	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 120~121
44	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 133~134.5
45	H	H	H	6-0	4-Me	H	3	Me 135~136
46	H	H	H	6-0	2-Me	H	3	Me 92~93
47	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 115~116
48	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 96~97
49	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 68~67
50	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 81~82
51	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 120~121
52	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 90~91
53	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 79~78
54	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 86~87d
55	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 120~121
56	H	H	H	6-0	4-Me	H	3	Me 107~108
57	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 103~104d
58	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 103~104d
59	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 103~104d
60	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 103~104d
61	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 103~104d
62	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 120~121
63	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 113~114
64	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 133~134
65	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 135~136
66	$\Delta 4$ -Me	H	H	6-0	H	H	3	Me 135~136
67	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 125~126d
68	$\Delta 4$ -Me	H	H	2-0	H	H	4	Me 126~127d

6前記以外の発明者

ケンウゲン ビロノカチカヨウ  
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55  
ヒロ セ カフ ミ  
広 瀬 勝 己

なお、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ 欄の例えば4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>とはベンゼン環の4位をクロル基が置換していることを表わし、同様に $X_1$ および $X_2$ 欄ではピリジン環上の置換基を表わす。-A-欄においては例えば2-Oはピリジン環の2位がエーテル結合していることを表わす。

## 実施例50-82

接触還元工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-[6-フェノキシ-3-ピリジル]プロピオン酸N-オキサイド、mp171~172℃。

2-[2-フェノキシ-4-ピリジル]プロピオン酸N-オキサイド、mp100~101℃(分解)。

2-[6-(4-クロルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸N-オキサイド、mp86~87℃。

特許出願人 堀野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

手続補正書

(審判係に代えて)

昭和48年12月11日

特許庁長官 殿

1事件の表示 昭和48年特許願第124753号

2発明の名称

ピリジン誘導体の療法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目4番地

名称 (192) 堀野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4代理人

住所 大阪市都島区鷺洲上2丁目47番地

堀野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎 光隆

5拒絶理由通知の日付 昭和48年12月11日(第1回)

5補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6補正の内容

(1明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入する。

「注：上記表中のカルセウム塩は実施例22のものが水和物、実施例21が水和物、実施例30および35が1水和物、実施例59、66、69、73および78が1.5水和物、実施例4、15、29、33、57および58が2水和物であり、実施例32および34のものが4水和物である。」

以 上

特許法第17条の2による補正の掲載  
 昭和 48 年特許第 128453 号 (特開昭  
 40-77774 号 昭和 40 年 6 月 24 日)  
 発社公開特許公報 40-774 号掲載) につ  
 いては特許法第17条の2による補正があったので  
 下記の通り掲載する。

Int. Cl.	発明 の要旨	序内整理番号
007D213/62		7138 4c
213/89		7138 4c
215/20		7306 4c
215/36		7306 4c
11 A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

手 続 補 正 書

イ 意見書に代えて

昭和 55 年 3 月 12 日

特許庁長官 殿

1 事件の表示 昭和 48 年特許第 128453 号

2 発明の名称

ピリツン誘導体の製法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 堀野義興株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4 代理人

住所 大阪市福島区築港5丁目1番4号

堀野義興株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁護士(6703) 岩崎光雄

士任総理出通知の日付 昭和 年 月 日(発注日)

5 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

6 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。  
 (2) 明細書の頁々行目の「ベンゼン環が閉環として例えば」を「ベンゼン環が、また閉環としては例えば」に訂正する。  
 (3) 同書 3 頁下から 3 行目と 2 行目の間に下記  
 の文を挿入する。

「実施例 83-89

実施例 1 と同様に関係操作し、下記の化合物を得る。

- 2-[6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 $mp\ 67\sim 69^{\circ}C$   
 2-[6-(4-アセチルオキシフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 $161\sim 162^{\circ}C$   
 2-[6-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 $89\sim 91^{\circ}C$

- 2-[6-(4-プロピルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 $mp\ 15\sim 25^{\circ}C$   
 2-[6-(4-メチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 $mp\ 12\sim 13^{\circ}C$   
 2-[6-(4-オクチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、 $mp\ 7\sim 11^{\circ}C$   
 2-[6-(2-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸カルシウム、 $119\sim 119^{\circ}C$ (分解)

以上

(別紙)

2.特許請求の範囲

一般式



〔式中、 $X_1$ および $X_2$ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、 $W$ はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 $Z$ は加水分解により $CHRCOOH$  (但し $R$ は水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。)で示される化合物またはそのN-オキシドに

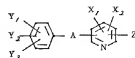
一般式



〔式中、 $A$ は酸素または硫黄を表わし、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アレルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕  
で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $A$ および $Z$ は前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製造。

(以上)